

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANO LETIVO 2016/2017

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

# **VACINAÇÃO E IMUNOSSUPRESSÃO EM IDADE PEDIÁTRICA – BOAS PRÁTICAS**

**JOÃO MANUEL DE ALMEIDA MELO FERREIRA**

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Centro Hospitalar do Porto

Orientadora: Dra. Margarida Maria Santos Guedes Carolino

Porto 2017



## Agradecimentos

À Dra. Margarida Guedes, por ter aceite este desafio comigo, pela partilha de conhecimento e por toda a sua disponibilidade e amabilidade durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional ao longo destes 6 anos, por toda a paciência e pelo amor que me transmitem diariamente nas pequenas coisas. A vocês devo todos os meus sucessos.

À minha avó Aurora pelo amor incondicional que demonstra todos os dias por mim e por ser uma grande motivação em todo o meu percurso académico. À avó dedico este trabalho.

Aos meus restantes avós que infelizmente já cá não estão, mas que levo para sempre no meu coração.

À Mamã Lili, que para mim sempre foi uma segunda mãe, obrigado pelo exemplo de bondade e altruísmo que levo como ensinamento para a vida.

Por último, mas não menos importante, agradeço aos meus amigos e primos, pois são eles um pilar essencial da minha vida. Ao longo desta etapa foi com eles que vivi talvez os melhores momentos da minha vida. Sem vocês eu não seria metade da pessoa que hoje sou.

# Índice

<b>Agradecimentos .....</b>	<b>3</b>
<b>Índice.....</b>	<b>4</b>
<b>Índice de Abreviaturas.....</b>	<b>5</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>7</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>8</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>9</b>
<b>Metodologia .....</b>	<b>10</b>
<b>Desenvolvimento.....</b>	<b>11</b>
TIPOS DE VACINAS.....	11
PLANO NACIONAL DE VACINAÇÃO.....	13
1. ALTERAÇÃO DA IMUNOCOMPETÊNCIA – imunodeficiência primária ou secundária .....	14
2. DOENÇAS IMUNOMEDIADAS EM IDADE PEDIÁTRICA.....	17
3. TERAPÊUTICA COM IMUNOGLOBULINAS .....	21
4. TRANSPLANTE DE ÓRGÃO SÓLIDO .....	23
5. TRANSPLANTE HEMATOPOIÉTICO.....	24
6. VACINAÇÃO DOS CONTACTOS PRÓXIMOS .....	26
<b>Conclusão.....</b>	<b>27</b>
<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>28</b>

## Índice de Abreviaturas

AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
AINEs	Anti-Inflamatórios não Esteróides
BCG	<i>Bacille Calmette-Guérin</i> (Vacina contra tuberculose)
CoA	Ciclosporina A
DGS	Direção Geral de Saúde
DMARDs	Drogas antirreumáticas modificadoras de doença (Disease-modifying antirheumatic drugs)
DPV	Doenças preveníveis por vacinas
DTPa	Vacina contra difteria, tétano e tosse convulsa acelular
DTPaHibVIPVHB	Vacina hexavalente contra difteria, o tétano e a tosse convulsa, doença invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> b, poliomielite e hepatite B
ERA	Artrite Relacionada com Entesite
Hib	Vacina contra doença invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> b
HPV	Vírus do papiloma humano
IDP	Imunodeficiência primária
Ig	Imunoglobulina
Ig humana anti-D	Ig usada na prevenção da isoimunização Rh em mães que são Rh -
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
jPsA	Artrite psoriática juvenil
LESj	Lupus eritematoso sistémico juvenil
MenACW <sub>135</sub> Y	Vacina tetravalente contra <i>Neisseria meningitidis</i> dos grupos A, C, W135 e Y
MenB	Vacina contra <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B
MenC	Vacina contra <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo C
MMF	Micofenolato de mofetil
MTX	Metotrexato
oJIA	Artrite Idiopática Juvenil oligoarticular
pJIA	Artrite Idiopática Juvenil poliarticular

PNV	Plano Nacional de Vacinação
Pn13	Vacina conjugada contra infeções por <i>Streptococcus pneumoniae</i> de 13 serotipos
Pn23	Vacina polissacárida contra infeções por <i>Streptococcus pneumoniae</i> de 23 serotipos
PRD	Prednisolona
sJIA	Artrite Idiopática Juvenil sistémica
TCH	Transplante de Células Hematopoiéticas
Td	Vacina contra tétano e difteria, doses reduzidas
Tdpa	Vacina contra tétano, difteria e tosse convulsa, doses reduzidas
TOS	Transplante de órgão sólido
VAP	Vacina contra poliomielite oral vírus atenuados
VASPR	Vacina contra sarampo, parotidite epidémica e rubéola
VHA	Vírus da hepatite A. Vacina contra hepatite A
VHB	Vírus da hepatite B. Vacina contra hepatite B
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VIP	Vacina inativada contra a poliomielite

## Resumo

### Introdução:

As infeções são uma causa importante de morbilidade e mortalidade em idade pediátrica. A imunização atua como forma efetiva de prevenção e redução da incidência de doenças preveníveis por vacinas. A vacinação em doentes pediátricos imunocomprometidos é um verdadeiro desafio para o pediatra. Nesta revisão serão estudados os fatores que devem ser equacionados na altura de tomar a decisão de vacinar ou não uma criança imunodeprimida.

### Metodologia:

Para a elaboração desta revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed. Foram utilizadas também referências de várias sociedades científicas e alguma bibliografia clássica.

### Desenvolvimento:

A incidência ou a severidade de algumas infeções preveníveis por vacinas revelam-se mais elevadas em indivíduos com imunodeficiências primárias ou adquiridas, nomeadamente portadores de doenças inflamatórias imunomediadas sujeitas a terapêutica imunossupressora. A interação entre imunoglobulinas e vacinas inativadas pode revelar-se importante, sendo necessárias algumas precauções. Isto aplica-se também às crianças sujeitas a transplante de órgão sólido assim como aquelas que realizam transplante de células hematopoiéticas. As orientações de vacinação nestes grupos de doentes são essenciais e as várias sociedades científicas têm recomendações recentes. No entanto, a validade da evidência científica existente acerca do efeito da imunogenicidade das vacinas neste grupo de crianças é baixa a moderada.

### Conclusão:

As crianças com alterações imunitárias devem ser vacinadas segundo indicações específicas. Em geral, e com grande grau de consenso entre especialistas, as vacinas inativadas não apresentam contraindicações e devem ser ativamente administradas. Quanto às vacinas vivas atenuadas, estas podem estar contraindicadas em algumas situações, pelo que a indicação deve ser personalizada.

Palavras chave: “imunossupressão”, “vacinação”, “idade pediátrica”, “imunodeficiência”, “doenças imunomediadas”, “terapêutica com imunoglobulinas”, “transplante de órgão sólido”, “transplante de células hematopoiéticas”

## Abstract

### Introduction:

Infections are an important cause of morbidity and mortality in pediatric age. Immunization acts as an effective way of preventing and reducing the incidence of vaccine preventable diseases. Vaccination in immunocompromised pediatric patients is a real challenge for pediatricians. This review will study the factors that must be considered when deciding whether to vaccinate an immunodepressed child.

### Methodology:

For the preparation of this review a bibliographic research was performed in the PubMed database. References from several scientific societies and some classical bibliography were also used.

### Development:

The incidence or severity of some vaccine preventable infections are shown to be higher in individuals with primary or acquired immunodeficiencies, particularly those with immune-mediated inflammatory diseases and submitted to immunosuppressive therapy. The interaction between immunoglobulins and inactivated vaccines may prove to be important, with some precautions being required. This also applies to children undergoing solid organ transplantation as well as those who perform hematopoietic cell transplantation. Immunization guidelines in these patient groups are essential, and the various scientific societies have recent recommendations. However, the validity of existing scientific evidence about the effect of immunogenicity of vaccines in this group of children is low to moderate.

### Conclusion:

Children with immune disorders should be vaccinated according to specific indications. In general, and with a high degree of consensus among specialists, inactivated vaccines are not contraindicated and should be actively administered. As for live attenuated vaccines, these may be contraindicated in some situations, so the prescription should be personalized.

Keywords: “immunosuppression”, “vaccination”, “pediatric age”, “immunodeficiency”, “immunomediates diseases”, “therapy with immunoglobulins”, “solid organ transplant”, “hematopoietic cell transplantation”



## Introdução

As infeções são uma causa importante de morbilidade e mortalidade em idade pediátrica. A imunização atua como forma efetiva de prevenção e redução da incidência de doenças preveníveis por vacinas (DPV), sendo vital em políticas de saúde infantil, revelando-se como estratégia de baixo custo e alta efetividade [1, 2]. Em muitos países a vacinação levou à diminuição, e até erradicação, de doenças como difteria, tétano, poliomielite, sarampo e hepatite B (VHB) [3]. Um grande número de novas vacinas tem sido adicionado nas últimas décadas aos planos de vacinação já existentes, com variações de país para país, influenciado tanto por dados epidemiológicos como restrições económicas.

Doentes pediátricos sob terapia imunossupressora, com determinadas doenças crónicas ou submetidas a transplante, possuem suscetibilidade acrescida a infeções, revelando alterações da imunidade tanto inata como adaptativa [2]. Em adição à normal imunização de rotina, estes doentes estão muitas vezes aconselhados a realizar outras vacinas, mesmo se não incluídas no plano nacional de vacinação. Deste modo, a vacinação neste grupo de doentes é um verdadeiro desafio para o pediatra.

Por um lado, estas crianças pertencem a um dos grupos mais suscetíveis e com maior necessidade de proteção contra DPV; por outro lado, a própria patologia de base assim como o tratamento imunossupressor podem provocar a perda da proteção adquirida em imunizações anteriores, ou mesmo provocar doença pelo vírus atenuado de certas imunizações [1, 4]. Torna-se, pois, necessário garantir a proteção da criança e ao mesmo tempo avaliar a sua imunogenicidade vacinal.

No âmbito desta revisão, será realizada uma dissertação baseada nos desenvolvimentos registados na literatura mais recente acerca da questão da imunização em idade pediátrica em doentes sob imunossupressão, estudando populações com várias patologias e diferentes terapêuticas, bem como os fatores que devem ser equacionados pelo pediatra ou pelo médico assistente na altura de tomar a decisão de vacinar ou não uma criança imunodeprimida, como seja: o tipo de imunização, a doença subjacente e sua atividade, e a terapêutica a que o paciente está submetido.

## Metodologia

Para a elaboração desta revisão foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed com as seguintes instruções: Title/abstract: (“immunosuppression” OR “immunodeficiency”) AND “vaccination” AND “pediatrics”.

Dos 121 artigos encontrados, 45 foram incluídos nesta revisão tendo em consideração o conteúdo do título e o respetivo abstract. Alguns artigos excluídos não se ajustavam aos tópicos abordados nesta revisão; outros foram excluídos por serem revisões bibliográficas de outros artigos da pesquisa, e apenas foram consideradas publicações publicadas entre 2002 e 2017.

Algumas referências como o “*The Red Book* (American Academy of Pediatrics, 2015)”, o “Canadian Immunization Guide (Government of Canada, 2016)”, o “*The Green Book* (Public Health – UK Government, 2014)”, o “*Plano Nacional de Vacinação 2017*” e algumas normas orientativas em relação a este (Direção Geral da Saúde - Ministério da Saúde de Portugal)” e de algumas edições da “*Acta Pediátrica Portuguesa* (Sociedade Portuguesa de Pediatria) foram também consultadas, de modo a elaborar um melhor debate acerca das boas práticas em vacinação e imunossupressão em idade pediátrica. Foi também importante a consulta de bibliografia clássica de modo a incluir informação acerca de temas intemporais, especialmente do livro “*Pediatric Rheumatology in Clinical Practice* (Springer, 2016)”.

## Desenvolvimento

### TIPOS DE VACINAS

As vacinas inativadas e as vacinas vivas atenuadas constituem os dois principais grupos de vacinas disponíveis no Plano Nacional de Vacinação (PNV).

As vacinas inativadas são produzidas com componentes do microrganismo ou contêm as suas toxinas, podendo ser tanto proteicas como polissacarídeas. Estas podem ser inteiras ou conterem apenas frações do agente infeccioso.

Nas vacinas inativadas inteiras, nas quais o agente bacteriano ou viral é inativado (por formaldeído por exemplo) e incapaz de se multiplicar, mantém, contudo, todos os seus componentes e preserva a capacidade de estimular o sistema imunitário. Um exemplo deste tipo de vacinas é a vacina anti poliomielite injetável (VIP). As vacinas inativadas que apenas têm frações ou subunidades do agente infeccioso possuem partículas virais fracionadas, toxinas naturais cuja atividade foi anulada, antígenos capsulares de bactérias ou de vírus, ou antígenos membranares de bactérias. Estas vacinas têm como vantagem a sua elevada segurança, não havendo possibilidade de originar a doença contra a qual protegem. Como desvantagem, comumente (embora não todas) requerem a toma de várias doses de forma a induzir uma resposta imunitária adequada e, mais tardiamente, esta resposta pode ter de ser estimulada através de doses de reforço.

Em contraste, as vacinas vivas atenuadas produzem uma resposta imune mais prolongada e robusta devido à fonte antigénica constante mantida através de uma replicação sustentada. No entanto, podem perder esta mesma atenuação num doente pediátrico sob imunossupressão, levando a infeção por replicação do organismo contido na vacina. Neste tipo de vacina, o agente patogénico, obtido a partir de um indivíduo infetado, é enfraquecido por meio de passagens por um hospedeiro não natural, ou por um meio que lhe seja desfavorável. O resultado deste processo é um agente que, quando inoculado num indivíduo, multiplica-se sem causar doença, mas estimula o sistema imunológico. Normalmente estas vacinas são eficazes apenas com uma dose (exceto as de formulação oral). As vacinas contra varicela, contra sarampo, parotidite epidémica e rubéola (VASPR) e contra a tuberculose (BCG – *Bacille Calmette-Guérin*) são exemplos de vacinas vivas atenuadas. No entanto, podem perder a sua atenuação num doente pediátrico sob imunossupressão, levando a infeção por replicação do organismo contido na vacina.

Existe ainda um tipo de vacinas produzidas por recombinação genética, através de técnicas modernas de biologia molecular e engenharia genética. Os avanços no

fabrico de vacinas e a necessidade de simplificar os programas de vacinação, têm conduzido à combinação de vacinas contra agentes diferentes. Assim surgem cada vez mais vacinas com polivalentes, designadas em função do número de componentes, como é o caso da vacina hexavalente contra difteria, tétano, tosse convulsa, doença invasiva por *Haemophilus influenzae b*, poliomielite e hepatite B (DTPaHibVIPVHB) [5, 6].

## PLANO NACIONAL DE VACINAÇÃO

O novo Plano Nacional de Vacinação, em vigor desde janeiro de 2017, recomenda diferentes esquemas vacinais gerais, tendo em conta a idade e o estado vacinal, apresentando também esquemas vacinais específicos para grupos de risco ou circunstâncias especiais. São recomendadas então 11 vacinas, todas elas administradas antes dos 18 anos de idade: contra hepatite B (VHB); difteria, tétano, tosse convulsa (DTPa); poliomielite (VIP); doença invasiva por *Haemophilus influenzae b* (Hib); infeções por *Streptococcus pneumoniae* (13 serotipos) (Pn13); doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo C (MenC); sarampo, parotidite epidémica e rubéola (VASPR). Ao sexo feminino recomenda-se também a vacinação contra infeções por vírus do papiloma humano (HPV). Durante toda a vida recomenda-se a ainda vacina contra tétano e difteria (Td).

Às grávidas, em cada gravidez, recomenda-se uma dose da vacina contra a tosse convulsa (Tdp). Às grávidas, em cada gravidez, recomenda-se uma dose da vacina contra a tosse convulsa (Tdp).

A norma da DGS aconselha ainda a vacinação de pessoas com risco acrescido para determinadas doenças, recomendando vacinas contra tuberculose (BCG); vacina polissacárida contra *Streptococcus pneumoniae* (23 serotipos) (Pn23); e doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo B (MenB); e outras, quando expressamente indicadas [5-7].

	Nasc	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	5 anos	10 anos	25 anos	45 anos	65 anos	10/10 anos
<b>Hepatite B</b>	VHB 1	VHB 2		VHB 3								
<b>Infeções por <i>Haemophilus influenzae b</i></b>		Hib 1	Hib 2	Hib 3		Hib 4						
<b>Difteria, tétano, tosse convulsa*</b>		DTPa 1	DTPa 2	DTPa 3		DTPa 4	DTPa 5	Td 1	Td 2	Td 3	Td 4	Td 5 ...
<b>Poliomielite</b>		VIP 1	VIP 2	VIP 3		VIP 4	VIP 5					
<b>Infeções por <i>Streptococcus pneumoniae</i></b>		Pn13 1	Pn13 2		Pn13 3							
<b>Infeções por <i>Neisseria meningitidis</i> C</b>					MenC 1							
<b>Sarampo, Parotidite epidémica, Rubéola</b>					VASPR 1		VASPR 2					
<b>Infeções por vírus do Papiloma humano **</b>								HPV 1,2				

\* As grávidas serão vacinadas contra a tosse convulsa, o tétano e a difteria (Tdp) em cada gravidez

\*\* Aplicável apenas a raparigas, com o esquema 0, 6 meses

Quadro I – Plano Nacional de Vacinação 2017

## **1. ALTERAÇÃO DA IMUNOCOMPETÊNCIA – imunodeficiência primária ou secundária**

A alteração da imunocompetência de um indivíduo pode ser primária ou secundária.

As imunodeficiências primárias (IDP) são um grupo heterogéneo que engloba mais de 300 patologias crónicas raras em que o sistema imunitário não funciona corretamente. São geralmente hereditárias e englobam condições muito diferentes, atualmente incluídas em nove diferentes grupos, resumidos no Quadro II [8].

A imunodeficiência secundária é adquirida e define-se normalmente como uma perda ou uma deficiência qualitativa de componentes da imunidade celular ou humoral, resultantes habitualmente da história natural de uma doença ou do seu tratamento. Alguns exemplos desta categoria são a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), neoplasias hematopoiéticas, tratamentos com fármacos imunossupressores incluindo agentes alquilantes e antimetabolitos ou radioterapia. O grau de imunossupressão causado está também relacionado com o fármaco e varia com a dose utilizada [9-14].

Estudos laboratoriais podem ser úteis para avaliar os efeitos de uma doença ou de um fármaco no sistema imunitário. Alguns avaliam a imunidade humoral, como o doseamento dos níveis de imunoglobulinas ou a produção de anticorpos específicos (como anti-tetânicos e anti-diftéricos), enquanto outros incidem mais na caracterização da imunidade celular, e incluem a avaliação do número de linfócitos circulantes (hemograma completo), a imunofenotipagem periférica com estudo das concentrações e proporções dos subtipos de linfócitos (B e T, T CD4+ versus T CD8+), ou estudos funcionais que medem a proliferação das células T em resposta a estímulos específicos e não específicos (ensaios de proliferação linfocítica) [9, 15, 16].

O uso destas informações para caraterizar uma doença ou fármaco como causa de imunodeficiência humoral ou celular pode ser fundamental. Estabelecer inferências acerca do uso de vacinas em algumas destas situações ou perceber se as mesmas são contraindicadas é uma tarefa que pode requerer avaliação adicional por infeciologia ou imunologia clínica [17].

As vacinas inativadas podem ser administradas aos doentes com imunodeficiências primárias. Contudo, a resposta imune a estas imunizações pode ser muito variável na medida em que diferentes deficiências imunitárias implicam diferentes respostas. Já em doentes com imunodeficiências combinadas não se prevê nenhum benefício da vacinação, a não ser em crianças que tenham sido sujeitas a transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCH).

Já as vacinas vivas (VASPR e BCG) estão contraindicadas nas crianças com deficiência da função linfocitária T. A BCG está também contraindicada nos defeitos da função fagocitária. Em algumas crianças com défices isolados de produção de anticorpos não existe evidência clínica que contrarie a administração de VASPR; contudo, a resposta imunitária a esta vacina é incerta [18].

Pacientes em terapia regular com recurso a imunoglobulinas podem não exibir resposta à VASPR devido à presença de anticorpos adquiridos passivamente [19].

Além das imunizações incluídas no PNV, os doentes pediátricos com imunodeficiências têm indicação para realizar vacinação Pn23 e vacinação anual contra o vírus influenza. As crianças com asplenia anatómica ou funcional, hipoesplenismo, défice congénito do complemento ou terapia com inibidores do complemento (como eculizumab), têm maior risco de sofrer infeções graves por bactérias capsuladas (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*). Devem assim ter proteção acrescida contra infeção por meningococcus nomeadamente com a vacina MenB assim como a MenACW<sub>135</sub>Y (vacina conjugada contra o meningococo dos serogrupos A, C, W135 e Y) [20, 21].

Nas crianças com doença pelo VIH, as imunizações devem ser realizadas o mais precocemente possível, de modo a aumentar a sua eficácia. As vacinas inativadas podem ser administradas em qualquer fase da infeção, correndo o risco de que a sua eficácia fique diminuída. Quando em imunodeficiência grave, a vacinação deve ser diferida até à recuperação imunológica do doente através de antirretrovirais. Nas crianças que mesmo assim tenham sido vacinadas em fase de imunossupressão grave, devem ser aplicados reforços, após a recuperação dos títulos de células T, incluindo para as vacinas Hib, MenC, Pn13 e Pn23. A única vacina que está contraindicada em toda a infeção (quer em fase sintomática quer assintomática) é a do BCG, já que existe uma grande probabilidade de disseminação do Bacilo de Calmette - Guérin presente na vacina. Num recém-nascido cuja mãe seja portadora de VIH, e caso este tenha indicação para a vacina BCG, esta só pode ser administrada depois de confirmada a negatividade dos testes serológicos após o 1º mês de vida e após o 4º mês de vida. A VASPR deve ser administrada nas crianças com VIH que não tenham imunossupressão grave aos 12 meses como previsto no PNV. Se existir agravamento da infeção por VIH e/ou o risco de contrair sarampo for elevado, a “dose zero” de VASPR deve ser antecipada e realizada entre os seis e os 12 meses. Assim, aos 12 meses é realizada uma segunda dose de VASPR1, e é antecipada também a toma da VASPR2, respeitando um intervalo de quatro semanas após a última dose [22]. As recomendações atuais de vacinação nestes grupo de crianças estão referidas no Quadro III [18, 23].

**Doenças de imunodeficiência primária**

1. **Imunodeficiências combinadas**
2. **Imunodeficiências combinadas com características sindrómicas**
3. **Deficiências predominantes de anticorpos**
4. **Doenças de desregulação imune**
5. **Defeitos congénitos do número e/ou função dos fagócitos**
6. **Defeitos da imunidade inata**
7. **Doenças auto-inflamatórias**
8. **Deficiências do complemento**
9. **Fenocópias**

Quadro II – Classificação dos grupos de imunodeficiências primárias segundo a International Union of Immunological Societies, 2015 [8]

Tipo de imunodeficiência		Contraindicação absoluta	Contraindicação relativa	Vacinas recomendadas	Observações
<b>Primárias</b>	Alterações dos linfócitos B (imunidade humoral comprometida)	BCG VAP*	VASPR A vacina pode não estar indicada por não existir resposta imunitária, devido à terapêutica regular com imunoglobulinas	Pn23 Rubéola Varicela	A deficiência seletiva de IgA e de subclasses de IgG não é contraindicação para vacinas vivas
	Alterações dos linfócitos T (imunidade humoral e celular comprometidas)	Vacinas vivas	Nenhuma	Pn23 Influenza	Nos defeitos completos (ex: SCID) as vacinas podem ser ineficazes
	Alterações do complemento	Nenhuma	Nenhuma	Pn23 Influenza	—
	Alterações da função fagocitária	BCG	Nenhuma	Pn23 Influenza	—
<b>Secundárias</b>	Infeção por VIH	BCG	VASPR		A VASPR só está contraindicada se houver imunossupressão grave
	Neoplasias, transplantes ou terapêutica imunossupressora	Vacinas vivas (dependendo do estado imunitário)	Nenhuma		A efetividade das vacinas depende do grau de imunossupressão

\*VAP – vacina oral contra poliomielite, administrada em casos especiais como surtos epidémicos.

Quadro III – Imunodeficiências e indicações vacinais (adaptado das recomendações sobre vacinação da Academia Americana de Pediatria, 2016)



## 2. DOENÇAS IMUNOMEDIADAS EM IDADE PEDIÁTRICA

As doenças reumáticas pediátricas descrevem as várias condições autoimunes e inflamatórias que se podem desenvolver em crianças antes dos 16 anos. Embora algumas destas patologias partilhem sintomas comuns como dor, edema articular, rubor e calor, são doenças muito distintas, tanto do ponto de vista etiológico como fisiopatológico. Segundo a Liga Internacional de Associações de Reumatologia (ILAR), estas patologias englobam a **Artrite Idiopática Juvenil (AIJ)** - a forma mais comum de artrite e que engloba 7 subtipos: artrite sistémica (sJIA), oligoartrite (oJIA), poliartrite (pJIA), artrite relacionada com entesite (ERA), artrite psoriática juvenil (jPsA) e artrite indiferenciada; conectivites como o **Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil (LESj)**, **Dermatomiosite Juvenil**, **Esclerodermia Juvenil** ou **Doença mista do tecido conjuntivo (DMTC)**, **vasculites**, **síndromes auto-inflamatórias** e **síndromes de amplificação dolorosa** [24].

Crianças com doenças inflamatórias imunomediadas têm maior risco de infeção, o que aumenta a morbimortalidade da sua doença.

No atual estado de arte, é unânime que a vacinação é o processo mais seguro e eficaz na prevenção de muitas doenças infecciosas. Apesar disto, e como já referido, é essencial uma especial atenção aquando da imunização de pacientes pediátricos com este tipo de patologia ou sob terapia imunossupressora [24-26].

As terapias mais utilizadas nas doenças reumatológicas pediátricas e que podem interferir na imunocompetência do doente, incluem corticóides, metotrexato (MTX), sulfassalazina e outras drogas modificadoras da doença reumática (DMARDs), como hidroxicloroquina, leflunomida, azatioprina, ciclosporina (CoA) e micofenolato de mofetil (MMF); e agentes biotecnológicos como anti-TNF, inibidores da interleucinas (anti-IL1, IL 6), anti-CD20 ou co-estimulador seletivo anti-células T [27, 28].

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), apesar de amplamente usados neste tipo de doenças, não interefrem na imunocompetência de modo a colocar dúvidas na vacinação [28].

Várias sociedades científicas têm publicado recomendações acerca da vacinação nestes grupos de doentes (Quadro IV), no entanto a validade da evidência científica atualmente existente acerca do efeito de fármacos imunossupressores na imunogenicidade das vacinas é baixa a moderada.

Dose e duração do tratamento	Dose	Contraindicações de vacinas	Comentários
Terapia tópica Terapia inalada Injeções locais	—	Nenhuma Nenhuma Nenhuma	Evitar vacinas vivas até à descontinuação dos GCT durante pelo menos 1 mês se a terapia tópica resultar em evidência clínica ou laboratorial de imunossupressão sistémica
Corticóides em dose baixa a moderada, diariamente ou em dias alternados	PRD < 2 mg/kg/dia ou < 20 mg/d se peso > 10 kg	Nenhuma	Pode receber vacinas vivas durante o tratamento
Corticóides em alta dose, <14 dias, diariamente ou em dias alternados	PRD ≥ 2 mg/kg/dia ou ≥ 20 mg/d se peso > 10 kg	—	Pode receber vacinas vivas imediatamente após a descontinuação dos GCT; É aconselhável adiar a vacinação por 2 semanas após a descontinuação
Alta dose, ≥ 14 dias, diariamente ou em dias alternados	PRD ≥ 2 mg/kg/dia ou ≥ 20 mg/d se peso > 10 kg	Vacinas vivas atenuadas	Pode receber vacinas vivas após descontinuação dos GCT durante pelo menos 1 mês
DMARDs em doses baixas ou moderadas	MTX < 0,4 mg/kg/semana Azatioprina ≤ 1 mg/kg/dia	Nenhuma	Pode receber vacinas vivas durante o tratamento
DMARDs em doses elevadas	MTX ≥ 15 mg/semana ou ≥ 15 mg/m <sup>2</sup> /semana CoA > 2,5 mg/kg/dia Ciclofosfamida > 0,5-2 mg/kg/dia Azatioprina > 1-2 mg/kg/dia Sulfassalazina ≥ 40 mg/kg/dia ou 2g/dia Leflunamida ≥ 0,25-0,5 mg/dia	Vacinas vivas atenuadas	As vacinas vivas atenuadas devem ser administradas 4 semanas antes do início do tratamento, ou adiadas até 3 meses após a suspensão da terapêutica

Vacinas vivas virais: VASPR, vacina oral contra poliomielite e vacina contra varicela

Quadro IV – Relação entre tratamento imunossupressor de doenças imunomediadas e vacinação (adaptado da Academia Americana de Pediatria, 2015)

Para uma avaliação correta desta temática seria necessária a existência de estudos que comparassem as imunizações entre doentes sob imunossupressão e aqueles que não tomam estes medicamentos ou que os tomam em doses muito reduzidas. São escassos os estudos em que estas condições se verificam, o que implica que as indicações sobre vacinação nestes doentes são comprovadas de forma indireta [29, 30].

A segurança das vacinas nestes doentes pode ser avaliada em diversos níveis: taxa de efeitos adversos da vacina em comparação com controlos saudáveis, aumento da atividade da doença subjacente induzido pela vacinação, e ainda infeções induzidas por vacinas vivas atenuadas (especialmente em doentes sob imunossupressão forte) [31].

Medir a eficácia das vacinas revela-se um desafio pois a medida ideal (taxa de infeção) requer uma amostra demasiado grande, não sendo por isso de primeira linha. Desta maneira, utiliza-se em substituição a imunogenicidade, a qual se refere à resposta imune induzida pela vacinação. Usualmente é medida pelos títulos de anticorpos, taxas de seroconversão e/ou taxas de seroproteção. Além da resposta imune induzida pela vacina, é necessário garantir a persistência da memória imunológica [31].

Em geral, todas as vacinas são seguras e eficazes, independentemente da atividade da doença subjacente. Em alguns estudos analisados, crianças com doença ativa foram capazes de elaborar uma resposta imune adequada, não havendo evidência de que a imunização provocasse um número aumentado de *flares* ou efeitos adversos. Por outro lado, os medicamentos imunossupressores (DMARDs, biológicos e doses moderadas a elevadas de corticóides) reduzem a imunogenicidade de vacinas inativadas. O uso de terapia imunossupressora na artrite reumatóide, espondilite anquilosante e doença mista do tecido conjuntivo está sem dúvida associado a uma menor eficácia de algumas vacinas como é o caso da vacina contra influenza e contra *Streptococcus pneumoniae* [15, 25, 29, 32-35].

Para assegurar uma proteção duradoura após a administração da vacina, os títulos de anticorpos protetores contra DPV devem ser persistentes. Esta persistência revela-se mais reduzida nas crianças com doença reumatológica imunomediada, mas não para todas as imunizações [36, 37].

A utilização de fármacos biológicos parece acelerar o declínio dos anticorpos protetores induzidos pelas vacinas, o que significa que devem ser realizadas doses de reforço juntamente com medições dos títulos de anticorpos para que se assegure uma proteção a longo prazo. Contudo, a medição isolada dos títulos de anticorpos circulantes pode não ser preditora da proteção adquirida, uma vez que a imunidade celular pode manter-se independentemente dos níveis de anticorpos encontrados [38, 39].

No que se refere às vacinas vivas atenuadas, existe a grande preocupação que os patógenos presentes nestas vacinas possam causar infeções em crianças com patologia autoimune. Esta inquietação é especialmente importante em doentes sob altas doses de fármacos imunossupressores ou fármacos biológicos. Apesar de não existirem estudos suficientes que permitam uma conclusão segura acerca desta temática, os estudos analisados não reportaram infeções causadas por reforços das vacinas contra varicela e pela VASPR em crianças previamente vacinadas e que têm LESj e AIJ, respetivamente. Assim, as vacinas de reforço devem ser realizadas, mesmo em doentes sob terapia biológica. São por isso necessários mais estudos de forma a avaliar efeitos adversos raros e graves que possam ocorrer em doentes sob terapia imunossupressora ou biológica [19, 34, 40, 41].

Assim, nesta população pediátrica específica, aquando do diagnóstico da doença, será necessário avaliar cada doente em particular de modo a decidir que imunizações devem ser administradas e qual o intervalo de tempo que deve ser respeitado, tendo em conta a atividade na doença na altura do diagnóstico e a terapia a que a criança será sujeita.

A vacinação destas crianças deve ser efetuada preferencialmente quando estas se encontram numa fase estável da patologia. No caso de um novo diagnóstico, depois de analisado o estado vacinal e respeitando o respetivo PNV, as crianças devem ser vacinadas quatro semanas antes de ser iniciada qualquer terapia imunossupressora [18, 29, 42, 43].

### 3. TERAPÊUTICA COM IMUNOGLOBULINAS

A interação entre tratamento com imunoglobulinas (Ig) e administração vacinas inativadas é reduzida. Por esta razão, estas podem ser administradas simultaneamente, antes ou após a administração de produtos que contêm imunoglobulinas.

No que diz respeito às vacinas vivas, estes produtos podem potencialmente interferir com o desenvolvimento de imunidade às vacinas vivas atenuadas do PNV. Assim, sugere-se um intervalo de tempo entre 3 a 11 meses após o tratamento com imunoglobulinas e até à vacinação com VASPR, dependendo da dose de Ig e do produto administrado. Este risco de interferência com a VASPR existe também aquando da administração de produtos contendo imunoglobulinas nas duas semanas subsequentes à vacinação. Quando estes intervalos não são respeitados, a VASPR deve ser repetida após o intervalo recomendado. Estes intervalos são demonstrados no Quadro V.

Não é espectável nem existem registos sobre a interferência entre a vacina BCG e produtos que contêm imunoglobulinas, já que a resposta imunitária a esta vacina é predominantemente celular.

Não existe também evidências de interferência com a resposta às vacinas vivas atenuadas contra febre amarela, poliomielite oral ou rotavírus. Deste modo, estas imunizações podem ser realizadas em simultâneo, antes ou após a administração de produtos que contêm imunoglobulinas.

A interferência dos produtos que contêm imunoglobulinas com a vacina contra a varicela não está suficientemente estudada, pelo que neste caso se recomenda o seguimento dos mesmos intervalos propostos para a VASPR [7, 18, 44].

Produto	Intervalo (meses)
Ig específica do tétano	3
Profilaxia de hepatite A	3
Ig específica da hepatite B	3
Ig específica da raiva	4
Ig específica da varicela	5
Profilaxia do sarampo	
Imunocompetente 40 mg/kg	5
Imunocomprometido 80 mg/kg	6
Ig humana anti-D	3
Transusão de concentrado eritrocitário lavado	0
Transusão de concentrado de eritrócitos	5
Transusão de sangue total	6
Transusão de plasma ou plaquetas	8
Terapia de substituição ou imunomoduladora (Ig IV ou subcutânea)	
400 mg IgG/kg	8
1000 mg IgG/kg	10
≥ 1600 mg IgG/kg	11

Quadro V – Intervalo mínimo entre a administração de VASPR produtos contendo imunoglobulinas (documento da Direção Geral de Saúde, 2016)

## 4. TRANSPLANTE DE ÓRGÃO SÓLIDO

As crianças que, por diversas patologias crónicas (doença hepática, doença renal, doenças metabólicas, doenças cardiopulmonares) são submetidas a um transplante de órgão sólido (TOS) têm maior risco de infeção graças ao uso prolongado de fármacos imunossupressores e a alterações anatómicas relacionadas com o órgão transplantado [45-47].

A vacinação deve ser programada aquando da inscrição do doente na lista de espera para transplante.

Deve estar garantido o cumprimento das vacinas VHB, DTPa, Hib, VIP, MenC, Pn13, Pn23 e VASPR de todos os candidatos a transplante, com o esquema adequado à idade.

As vacinas inativadas podem ser administradas em qualquer altura, mas preferencialmente até 2 semanas antes do transplante. Quanto às vacinas vivas, não devem ser administradas nas 4 semanas anteriores ao transplante. A vacina BCG está contraindicada.

Após o transplante, e decorrido o tempo de maior imunossupressão (3 a 6 meses), as crianças devem ser vacinadas segundo o esquema de vacinação que lhes é aplicado, exceto para a BCG e VASPR [7, 48].

Indicações específicas de cada imunização encontram-se resumidas no Quadro VI.

Vacina	Indicação
<b>VASPR</b>	A dose “0” pode ser administrada $\geq 6$ M e $< 12$ M Aos 12 M, se ainda aguardar transplante, deve receber outra dose (VASPR 1)
<b>VHB</b>	Esquema excecional de 3 doses em 3 semanas antes do transplante, ainda que refletindo um baixo nível de proteção, principalmente se existir patologia hepática
<b>Pn23</b>	Indicada se $\geq 2$ anos
<b>VHA</b>	Indicada em candidatos a transplante hepático

Quadro VI – Indicações para administração de vacinas em crianças sujeitas a transplante de órgão sólido (adaptado de “Séries DGS-Informação e Análise - Atualização do Programa Nacional de Vacinação: PNV 2017”, 2016)

## 5. TRANSPLANTE HEMATOPOIÉTICO

Um transplante de células hematopoiéticas resulta em imunossupressão pela terapia ablativa realizada antes do transplante, por fármacos utilizados para prevenir ou tratar a doença do enxerto versus hospedeiro, e, em alguns casos, pela própria doença subjacente que leva ao transplante. TCH envolve a ablação da medula óssea seguida de uma reimplantação de células estaminais próprias do indivíduo ou de um dador [49].

Os títulos de anticorpos contra DPV diminuem entre 1 a 4 anos após TCH autólogo ou alogénico, isto se o paciente não for revacinado. Estas crianças têm maior risco de infeção por bactérias encapsuladas (pneumocócica, meningocócica, e por *Haemophilus influenzae b*). Deste modo, devem ser revacinadas por rotina após TCH [50].

As indicações para esta população encontram-se no Quadro VII [51].



Vacina	Após o transplante	Comentários
<b>BCG</b>	Contraindicada	—
<b>DTPa</b>	Recomendada se < 7 anos	3 doses (esquema 0, 2, 12 M) Iniciar 6 a 12 M após transplante
<b>Hib</b>	Recomendada em qualquer idade	3 doses (esquema 0, 2, 12 M) Iniciar 6 a 12 M após transplante
<b>HPV</b>	Recomendada em qualquer idade	2-3 doses, dependendo da idade de início Iniciar 6 a 12 M após transplante
<b>MenC</b>	Recomendada em qualquer idade	1 dose 6 a 12 M após transplante
<b>Pn13</b>	Recomendada em qualquer idade	3 doses (esquema 0,2, 4 M) Iniciar 3 a 6 M após transplante
<b>Tdpa</b>	Recomendada se ≥ 7 anos e < 10 anos	3 doses (esquema 0,2, 12 M) Iniciar 6 a 12 M após transplante Reforços com Td de acordo com PNV
<b>Td</b>	Recomendada se ≥ 10 anos	3 doses (esquema 0,2, 12 M) Iniciar 6 a 12 M após transplante Reforços com Td de acordo com PNV
<b>VASPR</b>	Recomendada em qualquer idade	2 doses (esquema 0, 6 M) Iniciar pelo menos 24 M após transplante (se já estiver imunocompetente)
<b>VHB</b>	Recomendada em qualquer idade	3 doses (esquema 0, 2, 12 M) Iniciar 6 a 12 M após transplante
<b>VIP</b>	Recomendada em qualquer idade	3 doses (esquema 0, 2, 12 M) Iniciar 6 a 12 M após transplante Reforços de acordo com PNV

Quadro VII – Indicações para vacinação de crianças sujeitas a transplante hematopoiético (documento da Direção Geral de Saúde, 2016)

## 6. VACINAÇÃO DOS CONTACTOS PRÓXIMOS

Os contactos próximos de crianças com imunidade alterada podem receber todas as vacinas indicadas para a sua idade e devem estar atentos ao cumprimento do PNV.

Nos contactos suscetíveis, deve considerar-se a imunização contra varicela. São necessárias precauções especiais no caso de surgimento de *rash* após vacinação entre 4 a 6 semanas após vacinação. Neste caso, o contacto com o recetor da vacina deve ser evitado até à resolução do *rash* cutâneo [23, 43].

Os vírus contidos na vacina VASPR não são transmitidos aos contactos.

Não existe contra-indicação formal no caso da vacina anti rotavírus nos contactos. Contudo, existe o risco de transmissão do vírus vacinal através das fezes. Todos os membros do agregado devem sempre lavar as mãos após a troca de fralda de um bebé de modo a diminuir o risco de transmissão de rotavírus após a vacinação do bebé. As crianças com imunodepressão severa devem evitar o contacto direto com o indivíduo vacinado contra rotavírus [18].

Adicionalmente, os contactos de crianças sujeitas a TCH ou TOS devem ser imunizados contra hepatite A (VHA) se o risco se justificar [23].

Os contactos próximos da criança imunodeprimida devem também receber anualmente a vacina contra influenza. A vacina oral contra poliomielite está contra-indicada também nos contactos [43].

## Conclusão

As crianças com alterações imunitárias, sejam elas devido a doença subjacente ou por efeito de terapia ou transplante, devem ser vacinadas segundo um esquema personalizado. Cada um destes doentes apresenta necessidades próprias segundo o seu quadro clínico e respetivo tratamento que podem interferir na altura de decidir quando e como imunizar estas crianças.

Por outro lado, é necessário um grande poder adaptativo por parte do clínico, uma vez que estas mesmas particularidades não são estanques e podem alterar-se ao longo da infância, adolescência e até mesmo na vida adulta.

Em geral, e com grande grau de consenso entre especialistas, as vacinas inativadas não apresentam contraindicações e devem ser ativamente administradas.

Quanto às vacinas vivas atenuadas, estas podem estar contraindicadas em algumas situações devido ao risco associado de infeção provocada pela própria estirpe vacinal.

Apesar de existir cada vez mais informação acerca deste tópico, as taxas de vacinação em crianças e adolescentes imunossuprimidos continuam aquém do que é a situação ideal. No atual PNV, estas populações de crianças são já tidas em conta, o que significa um grande avanço na tentativa de encontrar um consenso e realizar normas de orientação clínica de forma a uniformizar as práticas de imunização em situações especiais.

Por outro lado, esta é uma área em constante evolução de conhecimentos, pelo que a atualização acerca desta temática é essencial. Adicionalmente, é necessário ter em mente que cada criança nestas circunstâncias é única e precisa de um plano personalizado.

Em suma, e tal como na restante população pediátrica, todas as oportunidades de vacinação devem ser aproveitadas para completar ou atualizar o esquema vacinal, mesmo que a idade recomendada tenha sido ultrapassada, respeitando os intervalos mínimos e as condições específicas a que cada patologia e/ou tratamento obrigam.

## Referências bibliográficas

1. Crawford, N.W., et al., *Optimizing immunization in pediatric special risk groups*. Expert Rev Vaccines, 2011. **10**(2): p. 175-86.
2. Esposito, S., et al., *Vaccine administration in children with chronic kidney disease*. Vaccine, 2014. **32**(49): p. 6601-6.
3. Prevention, U.S.C.f.D.C.a., *Global routine vaccination coverage, 2009*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010. **59**(42): p. 1367-71.
4. Arvas, A., *Vaccination in patients with immunosuppression*. Turk Pediatri Ars, 2014. **49**(3): p. 181-5.
5. Plotkin, S., *History of vaccination*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(34): p. 12283-7.
6. Plotkin, S.L., S.A. Plotkin, and S.A. Plotkin, *A short history of vaccination*. Vaccines, 2004. **5**: p. 1-16.
7. Fernandes, T. and G. Freitas, *Séries DGS-Informação e Análise - Atualização do Programa Nacional de Vacinação: PNV 2017*. 2017.
8. Bousfiha, A., et al., *The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies*. Journal of clinical immunology, 2015. **35**(8): p. 727-738.
9. Control, C.f.D. and Prevention, *Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha--California, 2002-2003*. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 2004. **53**(30): p. 683.
10. Deepe, G.S., S. Smelt, and J.S. Louie, *Tumor necrosis factor inhibition and opportunistic infections*. 2005, Oxford University Press.
11. Ehlers, S., *Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept?* Clinical infectious diseases, 2005. **41**(Supplement 3): p. S199-S203.
12. Filler, S.G., M.R. Yeaman, and D.C. Sheppard, *Tumor necrosis factor inhibition and invasive fungal infections*. Clinical infectious diseases, 2005. **41**(Supplement 3): p. S208-S212.
13. Moore, T.A., et al., *Defective Innate Antibacterial Host Responses during Murine Klebsiella pneumoniae Bacteremia: Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor 1 Deficiency versus Therapy with Anti-TNF- $\alpha$* . Clinical infectious diseases, 2005. **41**(Supplement 3): p. S213-S217.
14. Scott Algood, H.M., P.L. Lin, and J.L. Flynn, *Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis*. Clinical Infectious Diseases, 2005. **41**(Supplement\_3): p. S189-S193.

15. Miyamoto, M., et al., *Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2011. **20**(7): p. 736-44.
16. Markert, M.L., et al., *Complete DiGeorge syndrome: persistence of profound immunodeficiency*. *The Journal of pediatrics*, 1998. **132**(1): p. 15-21.
17. Rubin, L.G., et al., *2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host*. *Clinical Infectious Diseases*, 2013: p. cit684.
18. Kimberlin, D.W., et al., *Red Book*, (2015). 2015: Am Acad Pediatrics.
19. Heijstek, M.W., et al., *Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial*. *Jama*, 2013. **309**(23): p. 2449-2456.
20. Saúde, D.G.d., *Vacinação contra infeções por Streptococcus pneumoniae de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Idade pediátrica (<18 anos de idade)*, M.d. Saúde, Editor. 2015: Portugal.
21. Saúde, D.G.d., *Vacinação contra Neisseria meningitidis do grupo B de grupos com risco acrescido para doença invasiva meningocócica (DIM). Idade pediátrica (<18 anos)*. M.d. Saúde, Editor. 2016: Portugal.
22. Seth, A., et al., *Evaluation of immune response to measles component of MMR vaccine in children with HIV infection receiving antiretroviral therapy*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2016. **35**(1): p. e8-e11.
23. (NACI), N.A.C.o.I., *Canadian Immunization Guide*. 2016: Public Health Agency of Canada.
24. Laxer, R.M., D.D. Sherry, and P.J. Hashkes, *Pediatric Rheumatology in Clinical Practice*. 2016: Springer.
25. Groot, N., M.W. Heijstek, and N.M. Wulffraat, *Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments*. *Curr Rheumatol Rep*, 2015. **17**(7): p. 46.
26. Heijstek, M.W., et al., *Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations*. *Autoimmun Rev*, 2011. **11**(2): p. 112-22.
27. MJ, S., et al., *2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis*. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 2016. **41**(3).
28. Rao, A.P. and N. Kamath, *Nonbiologic Drugs in Pediatric Rheumatology*, in *Pediatric Rheumatology*. 2017, Springer. p. 55-75.
29. Heijstek, M., et al., *EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011: p. annrhumdis150193.

30. Silva, C.A., N.E. Aikawa, and E. Bonfa, *Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: an update*. Nature reviews. Rheumatology, 2013. **9**(9): p. 532.
31. Plotkin, S.A., *Correlates of protection induced by vaccination*. Clinical and Vaccine Immunology, 2010. **17**(7): p. 1055-1065.
32. Maritsi, D., et al., *Markedly decreased antibody titers against hepatitis B in previously immunised children presenting with juvenile idiopathic arthritis*. Clinical and experimental rheumatology, 2012. **31**(6): p. 969-973.
33. Ogimi, C., et al., *Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents*. The Pediatric infectious disease journal, 2011. **30**(3): p. 208-211.
34. Pileggi, G.S., C.B.S. de Souza, and V.P.L. Ferriani, *Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids*. Arthritis care & research, 2010. **62**(7): p. 1034-1039.
35. Prelog, M., *Vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving immunotherapies*. J Clin Cell Immunol S, 2013. **6**: p. 2.
36. Heijstek, M.W., et al., *Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study*. Annals of the rheumatic diseases, 2011: p. annrheumdis-2011-200637.
37. Stoof, S.P., et al., *Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: a retrospective cohort study*. Annals of the rheumatic diseases, 2014. **73**(4): p. 728-734.
38. Carollo, M., et al., *Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the protective serum antibody level*. Vaccine, 2013. **31**(3): p. 506-513.
39. Zielinski, C.E., et al., *Dissecting the human immunologic memory for pathogens*. Immunological reviews, 2011. **240**(1): p. 40-51.
40. Marciano, B.E., et al., *BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014. **133**(4): p. 1134-1141.
41. Arnheim-Dahlström, L., et al., *Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study*. Bmj, 2013. **347**: p. f5906.

42. Beran, J., et al., *Safety and immunogenicity of a combined vaccine against hepatitis A and B in patients with autoimmune hepatitis*. Cent Eur J Public Health, 2005. **13**(1): p. 20-3.
43. Leça A.; Sarmiento, A.M.F., G.; Marques, J. G.; Marques, L. H.; Santos, L. A.; Calé, M. E.; Fernandes, T., *Programa Nacional de Vacinação 2017*. Norma DGS, 2017.
44. Agostini, C., et al., *Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency—an expert opinion*. Expert Review of Clinical Immunology, 2016. **12**(9): p. 921-926.
45. Mauch, T.J., et al., *Influenza B virus infection in pediatric solid organ transplant recipients*. Pediatrics, 1994. **94**(2): p. 225-229.
46. Verolet, C.M. and K.M. Posfay-Barbe, *Live virus vaccines in transplantation: friend or foe?* Curr Infect Dis Rep, 2015. **17**(4): p. 472.
47. Vilchez, R.A., et al., *Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients*. American Journal of Transplantation, 2002. **2**(3): p. 287-291.
48. Miyairi, I., T. Funaki, and A. Saitoh, *Immunization practices in solid organ transplant recipients*. Vaccine, 2016. **34**(16): p. 1958-64.
49. Macartney K, J.J., *Australian Technical Advisory Group on Immunisation. The Australian Immunisation Handbook*. 2013: eds. Canberra: Commonwealth of Australia.
50. Top, K.A., et al., *Immunization practices in acute lymphocytic leukemia and post-hematopoietic stem cell transplant in Canadian Pediatric Hematology/Oncology centers*. Hum Vaccin Immunother, 2016. **12**(4): p. 931-6.
51. of the Immune, M.A.C., et al., *Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014. **133**(4): p. 961-966.